



(19)

(11) Publication number: **2003**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **2002234617**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/444 A61P 3/10 A61P 3/00**  
**C07D471/04**(22) Application date: **12.08.02**

(30) Priority: <b>15.08.01 JP 2001246344</b> (43) Date of application publication: <b>08.05.03</b> (84) Designated contracting states:	(71) Applicant: <b>SANKYO CO LTD</b> (72) Inventor: <b>FUJIWARA TOSHIHIKO</b> <b>USHIYAMA SHIGERU</b> <b>KIMURA TOMIO</b> (74) Representative:
--	--

**(54) NEW ANTIDIABETIC  
PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION**

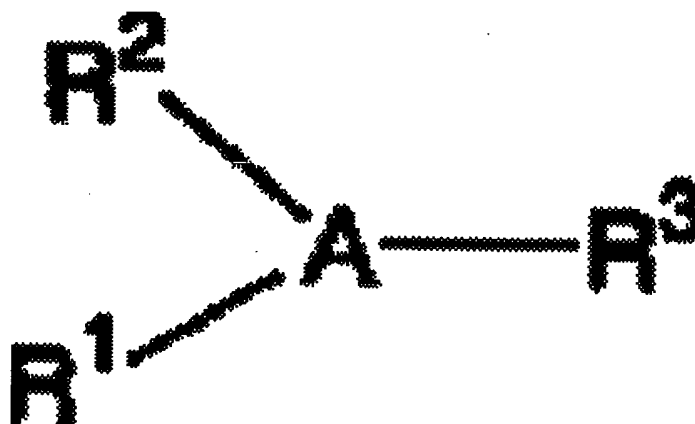
(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a pharmaceutical composition for prophylaxis or therapy of diabetes.

**SOLUTION:** This pharmaceutical composition for the prophylaxis or therapy of the diabetes comprises a compound having general formula (I) [wherein A denotes benzene, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrrole, furan, thiophene, pyrazole, imidazole, isoxazole or isothiazole which may be substituted; R1 denotes an aryl group or a heteroaryl group which may be substituted; R2 denotes a nitrogen-containing heteroaryl group which may be substituted; and R3 denotes a monocyclic or a polycyclic nitrogen-containing heterocyclic ring which may be substituted, with the proviso that the

atoms on the cyclic group A to which R1 and R3 are bound are each adjacent to the atom on the cyclic group A to which R2 is bound], its pharmacologically acceptable salt, a pharmacologically acceptable ester thereof or other derivatives as an active ingredient.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-128551

(P2003-128551A)

(43) 公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)

(51) Int.Cl.	識別記号	P I	ページ数(参考)
A 6 1 K 31/444		A 6 1 K 31/444	4 C 0 5 0
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	4 C 0 6 5
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5 4 C 0 8 6
C 0 7 D 471/04	1 0 4	C 0 7 D 471/04	1 0 4 A
// C 0 7 D 491/20		491/20	
審査請求 未請求 請求項の数31 O L (全269頁)			

(21) 出願番号 特願2002-234817(P2002-234817)  
 (22) 出願日 平成14年8月12日(2002.8.12)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-246344(P2001-246344)  
 (32) 優先日 平成13年8月15日(2001.8.15)  
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001858  
 三共株式会社  
 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
 (72) 発明者 藤原 俊彦  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内  
 (72) 発明者 牛山 茂  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内  
 (74) 代理人 100081400  
 弁理士 大野 彰夫 (外3名)

最終頁に続く

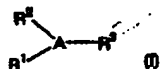
(54) 【発明の名称】 新規抗糖尿病医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 糖尿病を予防若しくは治療するための医薬組成物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩、その薬理上許容されるエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する、糖尿病を予防若しくは治療するための医薬組成物：

【化1】



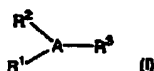
(式中、Aは、置換されてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール若しくはイソチアゾールを示し、R<sup>1</sup>は、置換されてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を示し、R<sup>2</sup>は、置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を示し、R<sup>3</sup>は、単環若しくは複環性の置換されてもよい含窒素複素環を示す。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合している環式基A上の原子は、それぞれ、R<sup>1</sup>が結合している環式基A上の

原子に隣接している。 ) 。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)：

【化1】



【式中、

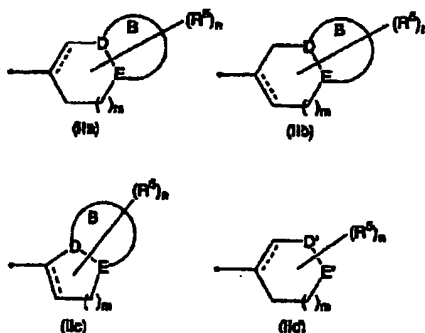
Aは、置換基群δで置換されてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール 10  
及びインチアゾールから選択される三価の基を示し、 \*

\* R¹は、アリール基；置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基；ヘテロアリール基；又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基を示し、

R²は、窒素原子を少なくとも一つ有するヘテロアリール基；又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換された、窒素原子を少なくとも一つ有するヘテロアリール基を示し、

R³は、下記一般式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)を有する基：

【化2】



【式中、

点線を含む結合は、単結合又は二重結合を示し、  
mは、1又は2を示し、

R¹は、水素原子、置換基群α、置換基群β及び置換基群γから任意に選択される基を示し、

nは1乃至3を示し(nが2以上の場合、R¹は、同一又は異なってもよい)、

D及びEの一方は、窒素原子を示し、他方は、式>C(R⁴)-を有する基(式中、R⁴は、水素原子、置換基群α及び置換基群βから選択される1個の基を示す。)を示し、

D'及びE'の一方は、式>N(R⁵)を有する基(式中、R⁵は、水素原子、置換基群α及び置換基群βから選択される1個の基を示す。)を示し、他方は、式>C(R⁴)(R⁵)を有する基(式中、R⁴及びR⁵は、同一若しくは異なって、水素原子、置換基群α及び置換基群βから選択される1個の基を示す。)を示し、

D及びEを含む環Bは、4乃至7員ヘテロシクリル環(該環は飽和であるか不飽和であり；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。)を示す。]を示し、

置換基群αは、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキルチオ基及び式-NR⁶R⁷を有する基(式中、R⁶及びR⁷は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル 50

基又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、R⁶及びR⁷が結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成する。)からなる群を示し、

置換基群βは、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルケニル基及び置換基群αから選択される基で置換されたアルキニル基からなる群を示し、

置換基群γは、オキシ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、アリールオキシ基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリールオキシ基、低級アルキリデン基およびアラルキリデン基からなる群を示し、

置換基群δは、置換基群βから選択される1つの基；置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたシクロアルキル基；アリール基；置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたアリール基；ヘテロアリール基；置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたヘテロアリール基；ヘテロシクリル基；および置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたヘテロシクリル基からなる群を示す。但し、R¹及びR²が結合している環A上の原子は、それぞれ、R¹

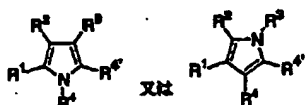
が結合している環A上の原子に隣接している。)を有する化合物、その薬理上許容される塩、その薬理上許容されるエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する、糖尿病を予防若しくは治療するための医薬組成物。

【請求項2】請求項1において、一般式(1)を有する化合物におけるAが、2個の置換基群δで置換されてもよいピロール、1個の置換基群δで置換されてもよいピラゾール及び1個の置換基群δで置換されてもよいイミダゾールから選択される三価の基である医薬組成物。

【請求項3】請求項1において、一般式(1)を有する化合物におけるAが、2個の置換基群δで置換されてもよいピロール及び1個の置換基群δで置換されてもよいピラゾールから選択される三価の基である医薬組成物。

【請求項4】請求項1において、一般式(1)を有する化合物が、下記のいずれか1個の一般式で表される化合物である医薬組成物：

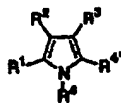
【化3】



(式中、R'及びR''は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群δを示す。)

【請求項5】請求項1において、一般式(1)を有する化合物が、下記一般式で表される化合物である医薬組成物：

【化4】



(式中、R'及びR''は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群δを示す。)

【請求項6】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、アリール基；又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基である医薬組成物。

【請求項7】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、フェニル、ナフチル、又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたフェニル若しくはナフチルである医薬組成物。

【請求項8】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、フェニル、又は置換基群α'及び置換基群β'から選択される基で置換されたフェニルであり、置換基群α'が、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基および-NR'R''を有する基

(式中、R'及びR''の一方は水素原子又は低級アルキル基を示し、他方は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示す。)からなる群を示し、

置換基群β'が、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、モノ(低級アルキル)アミノ低級アルキル基、ジ(低級アルキル)アミノ低級アルキル基およびモノ(アラルキル)アミノ低級アルキル基からなる群を示す医薬組成物。

10 【請求項9】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、フェニル、又はハロゲン原子、ハロゲン低級アルキル基およびハロゲン低級アルコキシ基からなる置換基群から選択される基で置換されたフェニルである医薬組成物。

【請求項10】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、フェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-ジフルオロメトキシフェニル又は3-トリフルオロメチルフェニルである医薬組成物。

【請求項11】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリール基；又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換された、窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリール基である医薬組成物。

30 【請求項12】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、ビリジル、ビリミジニル、又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたビリジル若しくはビリミジニルである医薬組成物。

【請求項13】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、4-ビリジル、4-ビリミジニル、又は置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換された4-ビリジル若しくは4-ビリミジニルである医薬組成物。

40 【請求項14】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、4-ビリジル、4-ビリミジニル、又は置換基群α及び置換基群βから選択される1個の基で2位が置換された4-ビリジル若しくは4-ビリミジニルである医薬組成物。

【請求項15】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、一般式(1)を有する化合物におけるR'が、4-ビリジル、4-ビリミジニル、又はメトキシ、アミノ、メチルアミノ、ベンジルアミノ及びα-メチルベンジルアミノからなる置換基群から選択される1

個の基で2位が置換された4-ビリジル若しくは4-ビリミジニルである医薬組成物。

【請求項16】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、一般式(IIa)、(IIb)又は(II d)を有する基であり、D及びEを含む環Bが、1個の窒素原子を含有し、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子、式>SOを有する基及び式>SO<sub>2</sub>を有する基からなる群より選択される1個の原子又は基を含有していてもよい5又は6員ヘテロシクリル環(該環は飽和であるか不飽和であり；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。)である医薬組成物。

【請求項17】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、一般式(IIa)、(IIb)又は(II d)を有する基であり、D及びEを含む環Bが、1個の窒素原子を含有する5又は6員ヘテロシクリル環(該環は飽和であるか不飽和であり；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。)である医薬組成物。

【請求項18】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、一般式(IIa)又は(IIb)を有する基であり、D及びEを含む環Bが、ピロリジン又はピロリンである医薬組成物。

【請求項19】請求項1乃至15から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、一般式(IIa)を有する基であり、D及びEを含む環Bが、ピロリジン又はピロリンである医薬組成物。

【請求項20】請求項1乃至19から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるDが、式>C(R')-を有する基(式中、R'は、水素原子、置換基群α及び置換基群βから選択される1個の基を示す。)であり、Eが窒素原子である医薬組成物。

【請求項21】請求項1乃至19から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるDが、式>CH-を有する基である医薬組成物。

【請求項22】請求項1乃至21から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるmが1である医薬組成物。

【請求項23】請求項1至22から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、水素原子、置換基群α、置換基群β及び置換基群γから任意に選択される基であり、nが1又は2である医薬組成物。

【請求項24】請求項1乃至22から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコ

キシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、オキシ基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルホニル基、アリールオキシ基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリールオキシ基、低級アルキリデン基並びにアラルキリデン基から任意に選択される基であり、nが1又は2である医薬組成物。

【請求項25】請求項1乃至22から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたフェニル基、フェノキシ基、メチリデン基、エチリデン基、プロピリデン基並びにベンジリデン基から任意に選択される基であり、nが1又は2である医薬組成物。

【請求項26】請求項1乃至22から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物におけるR'が、水素原子、メトキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、フェノキシ基、メチリデン基、エチリデン基、プロピリデン基又はベンジリデン基であり、nが1である医薬組成物。

【請求項27】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物における置換基群δが、低級アルキル基；置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基；置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたアリール基；ヘテロシクリル基；及び置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたヘテロシクリル基からなる群である医薬組成物。

【請求項28】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物における置換基群δが、低級アルキル基；ハロゲン低級アルキル基；及び置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される基で置換されたフェニル基からなる群である医薬組成物。

【請求項29】請求項1乃至26から選択されるいずれか1項において、一般式(I)を有する化合物における置換基群δが、メチル基、エチル基、プロピル基及びフェニル基からなる群である医薬組成物。

【請求項30】請求項1において、一般式(I)を有する化合物が下記から選択される化合物である医薬組成物：

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[ (2R, 8a S)-2-フェニル-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、  
・2-(4-フルオロフェニル)-4-[ (8a S)-

2-メチル-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロ  
インドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イ  
ル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-  
2-メチリデン-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒ  
ドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-  
イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-  
2-メチル-3, 5, 6, 8a-テトラヒドロインドリ  
ジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H  
-ピロール、

・4-[(2S, 8aS)-2-エチル-1, 2, 3,  
5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル]  
-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-  
イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(2S, 8a  
S)-2-プロピル-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキ  
サヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-  
4-イル)-1H-ピロール、

・5-(3-フルオロフェニル)-3-(1, 2, 3,  
5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)  
-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(1, 2, 3,  
5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)  
-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-  
1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン  
-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾー  
ル、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニル  
-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジ  
ン-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾー  
ル、

・5-(3-クロロフェニル)-3-(1, 2, 3,  
5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)  
-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・3-(1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロイン  
ドリジン-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-  
5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール、

・5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-(1,  
2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-7  
-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・3-(2-エチル-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキ  
サヒドロインドリジン-7-イル)-5-(4-フルオ  
ロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾー  
ル、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-プロピル  
-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジ  
ン-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾー  
ル、

10

20

30

40

50

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチリデ  
ン-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリ  
ジン-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾ  
ール、

・3-(2-エチリデン-1, 2, 3, 5, 6, 8a-  
ヘキサヒドロインドリジン-7-イル)-5-(4-フ  
ルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾ  
ール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-プロピリ  
デン-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインド  
リジン-7-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラ  
ゾール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-  
3, 5, 6, 8a-テトラヒドロインドリジン-7-イ  
ル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・3-(2-エチル-3, 5, 6, 8a-テトラヒドロ  
インドリジン-7-イル)-5-(4-フルオロフェニ  
ル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-プロピル  
-3, 5, 6, 8a-テトラヒドロインドリジン-7-  
イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・5-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニル  
-3, 5, 6, 8a-テトラヒドロインドリジン-7-  
イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピラゾール、

・4-[(8aS)-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキ  
サヒドロインドリジン-7-イル]-2-フェニル-3  
-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-  
1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン  
-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピ  
ロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4  
-イル)-4-[(8aS)-3, 5, 6, 8a-テト  
ラヒドロインドリジン-7-イル]-1H-ピロール、

・2-(3-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-  
1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン  
-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピ  
ロール、

・2-(3-クロロフェニル)-4-[(8aS)-  
1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインドリジン  
-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピ  
ロール、

・4-[(8aS)-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキ  
サヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-  
4-イル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)  
-1H-ピロール、

・2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-[(8a  
S)-1, 2, 3, 5, 6, 8a-ヘキサヒドロインド  
リジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1  
H-ピロール、

・4-[(8aS)-2-エチル-3,5,6,8a-テトラヒドロインドリジン-7-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-2-プロピル-3,5,6,8a-テトラヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-2-フェニル-3,5,6,8a-テトラヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、

・4-[(8aS)-2-エチリデン-1,2,3,5,6,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール、

・2-(4-フルオロフェニル)-4-[(8aS)-2-(2-プロピリデン)-1,2,3,5,6,8a-ヘキサヒドロインドリジン-7-イル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール及び

・5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-3-(3,5,6,8a-テトラヒドロインドリジン-7-イル)ピラゾール。

【請求項31】糖尿病がI型糖尿病である、請求項1乃至30から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

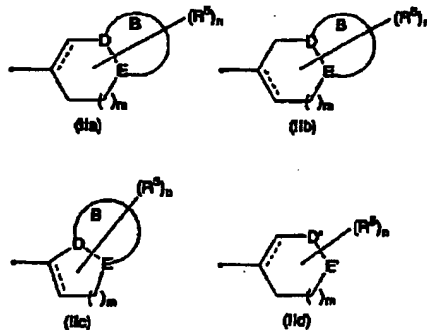
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病を予防若しくは治療するための医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、用いられている抗糖尿病薬としては、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、アルドース還元酵素阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤などが用いられている。

【0003】一方、本発明の抗糖尿病医薬組成物の有効\*



【0010】【式中、点線を含む結合は、単結合又は二重結合を示し、mは、1又は2を示し、 $R^1$ は、水素原子、置換基 $\alpha$ 、置換基 $\beta$ 及び置換基 $\gamma$ から任意に

\*成分は、一部、欧州特許出願公開第1070711号明細書に開示されており、それらには炎症性サイトカインの産生を抑制する作用があることも開示されている。

【0004】しかしながら、そのような作用を有する化合物が実際に抗糖尿病薬として有用であることをデータと共に示している報告はない。

【0005】

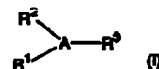
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、サイトカイン産生抑制剤の薬理作用について鋭意研究を重ね、特定の構造を有するサイトカイン産生抑制剤が、糖尿病の予防若しくは治療薬として有効であることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、(1)下記一般式(1)：

【0007】

【化5】



20

【0008】【式中、Aは、置換基 $\delta$ で置換されてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール及びイソチアゾールから選択される三価の基を示し、 $R^1$ は、アリール基；置換基 $\alpha$ 及び置換基 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基；ヘテロアリール基；又は置換基 $\alpha$ 及び置換基 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示し、 $R^2$ は、窒素原子を少なくとも一つ有するヘテロアリール基；又は置換基 $\alpha$ 及び置換基 $\beta$ から選択される基で置換された、窒素原子を少なくとも一つ有するヘテロアリール基を示し、 $R^3$ は、下記一般式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)を有する基：

【0009】

【化6】

選択される基を示し、nは1乃至3を示し(nが2以上の場合、 $R^1$ は、同一又は異なっても良い)、D及びEの一方は、窒素原子を示し、他方は、式 $>C(R^*)$

50